Aus der Universitäts-Frauenklinik Marburg/Lahn
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. E. Kehrer

Die Einwirkung von Bakterien-Toxinen auf den exstirpierten überlebenden Meerschweinchen-Uterus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät an der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

B. Ohwerk
aus Seligenstadt/Hessen

Marburg 1934

Druck der Hoffmannschen Buchdruckerei Felix Krais Stuttgart

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
am 22. Dezember 1933
Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. E. Kehrer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Der 2. Teil der Arbeit wurde veröffentlicht in Zeitschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie Bd. 108, Seite 303. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554410_0161

A. Allgemein-physiologischer und pharmakologischer Teil.

Nachdem viele Jahrhunderte die alte Lehre von Hippokrates gegolten hatte, wonach bei der Geburt das Kind in utero das treibende Agens sei, sich sozusagen selbst gebäre, indem es durch Anstemmen der Beine an den Fundus uteri und durch Druck des Kopfes auf den inneren Muttermund die Erweiterung des Zervikalkanals und das Sprengen der Fruchtblase bewirke, hat der Anatom Friedr. Ruysch um 1722 in dem Uterus ein muskulöses Organ erkannt. Von dieser Zeit an ist die Erforschung der motorischen Uterusfunktionen das immer mehr erstrebte Ziel zahlreicher Untersuchungen bis in die Gegenwart geworden. Sie zu studieren bestehen mehrere Möglichkeiten.

1. Die ersten Beobachtungen über Uterusbewegungen wurden bei frischgetöteten Tieren (Hunden usw.) nach Eröffnung der Bauchhöhle angestellt, und zwar schon im Jahre 1657 von Harvey, später von Haller (1753), Röderer (1753), Wrisberg (1765), Bell und Hunter (1774). Sie alle sahen peristaltische Bewegungen der Gebärmutterhörner, wie sie ähnlich auch am Darm erkennbar waren. Aber diese Methode war äußerst primitiv und mit einer Reihe großer Fehler belastet. Vor allem blieb dabei unberücksichtigt die Beeinflussung des Organs durch die Luft, also die Austrocknung und Abkühlung, der Einfluß mechanischer Reize, die Art der Blutdurchströmung im Augenblick des Todes u. a. m., alles Faktoren, deren Bedeutung man erst ganz allmählich erkannt hat. Auch wurden gewisse Erscheinungen dabei ganz verschieden aufgefaßt. Das Blaßwerden der Hörner des Kaninchenuterus z. B. wurde bald auf Kontraktion derselben, bald auf Spasmus der zuführenden Blutgefäße zurückgeführt.

2. Die gleichen Fehlerquellen gelten für die Beobachtung des Organes in der Kontinuität, d. h. innerhalb der Bauchhöhle des lebenden, in gleichmäßiger Narkose befindlichen Tieres. Erst neueren Datums sind die speziellen physiologischen und pharmakologischen Untersuchungen am tierischen Uterus, welche sich der graphischen Registrierung bedienten.

3. Zuerst brachte man die untere Körperhälfte des Tieres nach Narkose und Laparotomie in körperwarme physiologische NaCl-Lösung oder eine ähnliche Nährlösung und verband eine Uterushornspitze zum Zweck der Aufschreibung der Kontraktionen mit einem Schreibhebel. Die gewonnenen Myogramme haben wichtige Aufschlüsse gebracht. Modifiziert und verbessert wurde die Methode durch E. Kehrer (1908), Ludwig und Lenz (1924), Wijsenbeek (1924) durch Anlegung eines Bauchdecken-

fensters. Dabei verzichteten die letztgenannten auf die graphische Registrierung, obwohl sie dank einer besonderen Technik möglich gewesen wäre. Denn E. Kehrer hatte das Uterushorn, nachdem es durch Abtrennung vom Lig. latum und Ligierung der in diesem verlaufenden Blutgefäße isoliert worden war, mittels einer nahe dem tubaren Ende angesetzten, mit einem dünnen Faden in Verbindung gebrachten Serre fine vertikal suspendiert, den Faden durch eine enge, das Bauchfenster durchsetzende Glaskanüle hindurchgeleitet und mit einem Schreibhebel versehen. Er fand dabei, daß unter genau den gleichen physiologischen Bedingungen (Entleerung von Darm und Harnblase, Ruhe und gleichmäßige Erwärmung des aus der Narkose erwachten Tieres) unausgesetzt etwa einen Tag lang die völlig gleichmäßigen, wenn auch sehr schwache Kontraktionen vorhanden waren, die wir später als Pendelbewegungen kennen lernen werden. Er sprach daher von dem „Gesetz der kontinuierlichen Uterusbewegungen".

4. Die graphische Registrierung der Uterusbewegungen größerer Tiere, wie des Hundes, geschah auch nach intrauteriner Einführung eines ganz kleinen, mit Luft aufgeblasenen Gummiballons, der in Verbindung mit einer Mareyschen Kapsel und einer Registriervorrichtung gesetzt worden war. Das ist prinzipiell die Methode, die Schatz beim Uterus der gebärenden Frau zuerst angewendet, viele Jahre später E. Kehrer für Versuche im Geburtssaal modifiziert und verbessert hat.

5. Einen großen Fortschritt in der Untersuchungstechnik bedeuteten die Experimente am exstirpierten, überlebendgehaltenen Uterus der verschiedensten Tiere nach der von E. Kehrer seit dem Jahre 1905 zur Lösung der verschiedensten physiologischen und pharmakologischen Probleme gebrauchten Methode, deren sich in der Folge eine sehr große Zahl von Forschern bedient hat. Sie schließt sich an die ähnliche an, mit der Rudolf Magnus am Darm seine nicht minder bekannten physiologischen, pharmakologischen und Reflex-Untersuchungen ausgeführt hat. Der Wert dieser Uterusexperimente stieg mit der Feststellung, daß wesentliche und grundlegende Unterschiede in den motorischen Funktionen des Uterus bei Säugetieren und Mensch, von einigen Ausnahmen abgesehen, nicht bestehen, daß sich also die tierexperimentellen Ergebnisse weitgehend auf die Physiologie und Pathologie des menschlichen Uterus übertragen lassen. Denn an überlebenden Stücken der exstirpierten menschlichen Gebärmutter erzielte man die gleichen Ergebnisse, wie sie am überlebenden tierischen Uterus gewonnen wurden.

Bei der Kehrerschen Methode wird unmittelbar nach Tötung des Tieres durch Nackenschlag oder dgl. der Uterus von einem Laparotomieschnitt aus exstirpiert und sofort und möglichst ohne mechanische Reizung in eine körperwarme Nährlösung gebracht, die auf konstanter Temperatur

von 38° C gehalten wird. Nach Abtrennung jedes Hornes von der in der Regel nicht zum Versuch verwendeten Zervix wird an dem der Hornspitze unmittelbar benachbarten Ligamentapparat eine mit einem Faden verbundene Serre fine angesetzt, während das zervikale Ende des Hornes auf den kürzeren, in die Nährflüssigkeit eintauchenden Schenkel eines rechtwinklig gebogenen Glasstabes aufgebunden wird. Das tubare Ende des Horns bringt man dann durch einen Faden mit einem Schreibhebel in Verbindung, wodurch sich die graphische Registrierung auf dem berusten Papier des rotierenden Kymographion ermöglichen läßt. Wird die Nährflüssigkeit dauernd und in vollkommen gleichem Tempo von fein hindurchperlendem Sauerstoff versorgt, so gelingt es in der Regel, das dem Tierkörper entnommene Organ 24—48 Stunden überlebend zu halten, wie denn auch Kurdinowski an einem Uterus 49 Stunden und 40 Minuten und E. Kehrer fast 3 Tage lang, allerdings unter wiederholtem Ersatz der verbrauchten Nährflüssigkeit, eine mehr oder weniger regelmäßige Kontraktionsfähigkeit beobachtet hat. Aber bei der Vertikalsuspension des überlebenden Uterus werden, wie E. Kehrer und Holste betonten, vorwiegend die Bewegungen der Längsmuskulatur aufgezeichnet, während Myogramme der Ringmuskulatur nur durch ein modifiziertes, hier nicht näher zu erörterndes Verfahren gewonnen werden können.

Was nun die Bewegungen des Uterus anbelangt, so muß man nach E. Kehrer unterscheiden zwischen dem in situ befindlichen oder dem exstirpierten, eben auf eine Glasplatte gebrachten und feucht gehaltenen, oder dem in eine flache Glasschale mit Ringerflüssigkeit horizontal gelegten Uterus auf der einen Seite, und dem exstirpierten, in körperwarmer sauerstoffdurchperlter Nährlösung überlebend gehaltenen und senkrecht suspendierten Organ auf der anderen Seite. Bei der erstgenannten groben Versuchsanordnung erfolgen die Zusammenziehungen des Uterus bei Hund, Katze, Meerschweinchen, Kaninchen, Ratte usw. in der Regel regenwurmartig, wobei die Kontraktionswellen entweder an der Hornspitze beginnen und sich bis zur Zervix peristaltisch fortsetzen oder umgekehrt an der Zervix anfangen und antiperistaltisch bis zum tubaren Ende des Uterushornes verlaufen. Beim Uterus bicornis der Tiere pflegen sich, richtige Versuchsanordnung vorausgesetzt, die beiden Hörner gleichzeitig zu kontrahieren: Synchronismus und Synergismus; sie können aber auch ganz unabhängig voneinander in Tätigkeit treten, so daß man von Anachronismus und Anergismus sprechen könnte. Beide Bewegungsarten sind auch bei den Doppelbildungen des menschlichen Uterus zu erwarten, obwohl diesbezügliche Untersuchungen noch nicht vorzuliegen scheinen. Beim überlebend gehaltenen Uterus aber herrscht ein ganz anderer Bewegungstypus vor, wie Kurdinowski, E. Kehrer u.v.a. gezeigt haben. Ein solcher Uterus macht bei mittlerem Tonus seiner Muskulatur vor-

wiegend reguläre Pendelbewegungen, — Arnold Holste (1923) hat sie auf Grund seiner wichtigen Versuche über die Motorik des Uterus Rhythmusschwankungen benannt —, was ihn in weitgehende Übereinstimmung mit der Tätigkeit des überlebenden Dünndarms bringt. Sie erscheinen bei guter Vitalität des Uterus auf dem Kurvenblatt des Kymographion als eine mehr oder weniger ununterbrochene fortlaufende Wellenlinie mit verschieden starken Einzelausschlägen und bald spitzeren, bald mehr abgerundeten Gipfel- und Fußpunkten. Außer diesen Pendelbewegungen gibt es Tonussteigerungen oder -herabsetzungen von kürzerer oder längerer Dauer. Bald sind den Tonuserhöhungen die Pendelbewegungen als kleinere Zacken mehr oder weniger treppenförmig aufgesetzt, bald sind die Tonusschwankungen stärker ausgeprägt, so daß die Pendelbewegungen ganz oder nahezu verschwinden.

Der Uterus besitzt, gleichwie jedes glattmuskelige Hohlorgan: Herz, Magen, Darm, Harnblase, Ureter, die Fähigkeit sowohl der Automatie der Bewegungen als auch der Reaktion auf mechanische, thermische, chemische oder biochemische Stoffe. Auch ist er, wenn er in einer Nährlösung überlebend gehalten wird, in weitgehendem Maße von der Zusammensetzung derselben, besonders von der Sauerstoffzufuhr und der Wasserstoffionenkonzentration abhängig.

E. Kehrer hat zuerst darauf hingewiesen, daß auch Spezies und Alter des Tieres, virgineller, gravider, puerperaler und spätpuerperaler Zustand, sowie die Jahreszeit und das körperliche und seelische Befinden des Tieres den Typus der Uterusbewegungen beeinflussen. Insbesondere werden sie durch Herbst und Winter, Kälte und Dunkelheit träge und schwach, während sie lebhaft sind, also eine offenbare Förderung erfahren, durch Wärme und Sonne. So sind sie im europäischen Klima, wie E. Kehrer fand, kümmerlich im Dezember und Januar, am lebhaftesten zur Frühjahrszeit, weswegen sich diese am besten eignet zur Anstellung von Experimenten über die motorischen Funktionen des Uterus. Dadurch, daß man alle diese Faktoren bei den experimentellen Untersuchungen am überlebenden Uterus der verschiedenen Tiere nicht genügend berücksichtigt hat, unterließ man vollkommen gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, was nach E. Kehrer vielfach zu unrichtigen Auffassungen und Beurteilungen geführt hat, wie sie in so manchen wissenschaftlichen Arbeiten ihren Niederschlag fanden.

Die Reaktionen des Uterus auf chemische und biochemische Mittel können auch bei den einzelnen Tierarten in verschiedenen Zeiten der Geschlechtsphasen verschieden sein. Als Beispiele seien das Adrenalin und das Nikotin erwähnt. Nach Untersuchungen von E. Kehrer (1907) bewirkt Adrenalin am nichtgraviden Uterus von Katze und Hund Hemmung der Bewegungen, während es den nichtschwangeren Uterus des

Menschen, Kaninchens und Meerschweinchens in jeder Geschlechtsphase kontraktionsfördernd beeinflußt und auch die Bewegungen des Hund- und Katzenuterus, wenn dieser schwanger ist, verstärkt. Es tritt also bald nach der Befruchtung von Katze und Hund eine Umkehr der Reaktion der Uterusmuskulatur auf das Nebennierenmarkhormon ein. Und immer verhält sich die motorische Funktion des Uterus auf Adrenalinverabreichung ganz ebenso wie auf elektrische Reizung der dem Uterus zugehörigen Sympathikusfasern (E. Kehrer 1907). Das gleiche eigenartige Verfahren wurde später auch beim Darm gefunden.

Über die weitere Frage, welcher Uterus, der virginelle, geschlechtsreife, gravide oder puerperale, für physiologische und pharmakologische Untersuchungen am besten geeignet ist, sind die Meinungen der einzelnen Forscher geteilt. Im allgemeinen wird man gut daran tun, sich des schwangeren und puerperalen Uterus nicht zu bedienen (E. Kehrer). Denn die automatischen Bewegungen des überlebenden graviden Uterus sind nicht nur sehr kraftvoll, sondern häufig auch unregelmäßig. Was die Intensität anbelangt, so leuchtet ein, daß auf die Muskelmotilität und Leistungsfähigkeit des Organs die Zunahme der Muskelmasse Einfluß besitzt. Ist doch beim Menschen nachgewiesen, daß jede einzelne Muskelfaser des Uterus in ihrer Längsrichtung auf das 7—13fache, in der Querrichtung auf das 3—5fache zunimmt. Beim früh- und selbst noch beim spätpuerperalen Uterus aber besteht Neigung zu außerordentlich starker Erschlaffung und zu Erschöpfung (K. Kehrer). Aus allen diesen Gründen wird man den überlebenden graviden und puerperalen Uterus zu Studien über die Motorik wohl nur dann benutzen, wenn es um die Lösung einer konkreten Frage über eine geburtshilflich vielleicht bedeutsame Wirkung eines peripher angreifenden, wehenanregenden oder -hemmenden Mittels geht. Ich selbst habe zu meinen Versuchen teils jungfräuliche, teils, und mit Absicht, aus später zu erörtenden Gründen, trächtige Tiere benützt. Entgegen älteren Autoren, wie Röhrig und Blumreich, welche dem virginellen Uterus Spontanbewegungen absprachen, haben sie Kurdinowski, E. Kehrer u. a. regelmäßig beobachtet, wenn auch als wenig ausgiebig bezeichnet. Nur bei einem Teil meiner Versuche konnte ich eine Schwäche der Bewegungen des jungfräulichen Uterus feststellen. Doch benötigte er nach der Exstirpation und der Verbringung in die sauerstoffdurchperlte Ringerlösung eine Erholungszeit von durchschnittlich einer Stunde bis reguläre, allmählich an Intensität zunehmende Spontanbewegungen eingetreten waren. Zuzugeben ist aber, daß ein gesundes, kräftiges, unter günstigen äußeren Bedingungen gehaltenes Tier, das vor langer Zeit geboren hat, weit energischere Uterusbewegungen zeigt als ein virginelles.

Was den Uterus des Menschen anbelangt, so liegen Berichte über

wissenschaftliche Versuche am eben exstirpierten überlebend gehaltenen Organ nur in sehr spärlicher Zahl vor. E. Kehrer (1907) konnte an Stückchen, die er aus einem chronisch entzündeten, soeben durch Laparotomie gewonnenen menschlichen Uterus herausgeschnitten hatte, einen Wechsel von lang anhaltenden Tonussteigerungen mit großen Pausen feststellen und das gleiche an Muskelschnitten beobachten, die er aus einem gebärenden Uterus gelegentlich des Kaiserschnitts gewonnen hatte. Waren die Muskelscheiben bei der Operation kaum berührt und unmittelbar danach in die sauerstoffdurchströmte Nährflüssigkeit gebracht worden, so zeigten sie Zusammenziehungen, die den Pendelbewegungen des tierischen Uterus ähnlich, jedoch träger waren. Auch Flury (1924) hat Uterusstreifen von 3 cm Länge und 3—5 mm Dicke herausgeschnitten, in Tyrodelösung nach dem Kehrerschen Verfahren suspendiert und gefunden, daß das Organ von älteren Personen nach der Menopause, sowie der karzinomatöse und myomatöse Uterus schlecht arbeitet und das beste Untersuchungsmaterial die etwa bei Prolapsoperationen gewonnenen Uteri regelmäßig menstruierender Frauen lieferten. Wenn er aber sagt, daß der menschliche Uterus weniger empfindlich sei und auch etwas anders arbeite als der tierische, und daß Spontanbewegungen erst nach $^1/_2$—1 Stunde einträten, so scheint es, daß der Uterus in der Zeit zwischen Exstirpation und graphischer Registrierung geschädigt worden ist, was sich freilich manchmal nur recht schwer vermeiden läßt.

Zahlreich sind die am überlebenden Uterus angestellten Versuche über die Wirkung von Mutterkorn-, Hydrastis-, Kotarnin- und Chininpräparaten, die als kontraktionserregende Mittel in der Gynäkologie und Geburtshilfe Verwendung finden. Geprüft wurde, und zwar vorwiegend von E. Kehrer (1905—1910) und Arnold Holste (1923 und 1924), auch der Einfluß von Strophantin, Digitalis, Koffein, Kokain, Apokodein, Verbenalin, ferner von Natrium salicylicum (Gunn 1914 und Goldberg 1922), von Alkaloiden, wie Atropin, Morphin, Pilokarpin, Physostigmin, Cholin, Nikotin, Ergotoxin und Ergotamin, Kodein, Thebain, Rutamin, wozu auch die Sekale-Alkaloide gehören, weiterhin von Barium- und Magnesiumsalzen, K-, Na- und Ca-Ionen, Cholesterin und Cholesterol, schließlich von Tyramin (Oxyphenyläthylamin) und Histamin, 2 Abbauprodukten, die bei der Fäulnis entstehen, in Sekaleinfusen vorhanden und einst als Wehenmittel für den gebärenden Uterus empfohlen worden sind. In neuerer Zeit wurde noch geprüft, ob Lantan, Yohimbin u. a. m. einen Einfluß auf den überlebenden Uterus ausüben.

Eine neue Aera für die Geburtshilfe brachte die Entdeckung der Wirkung der Hypophysenhinterlappenextrakte. Ihr Einfluß auf glatte Muskulatur im allgemeinen wurde zuerst von dem englischen Physiologen Schaefer (1906), bald danach auf den überlebenden tierischen Uterus

von E. Kehrer (1907), dann von Frankl-Hochwart und A. Fröhlich (1910) gezeigt. Nebennierenextrakte (Adrenalin, Suprarenin) (Schaefer, Kurdinowski, E. Kehrer u. a.), Thyreoidin (E. Kehrer), Insulin vervollständigen die Reihe der Inkrete, deren Wirkung auf die Automatie der Bewegungen und den Tonus des überlebenden Uterus untersucht wurde. Das Ergebnis war, daß alle diese Hormone eine intensive Erregung des Uterus hervorrufen. In der Erwartung, den Weg zu finden, auf dem das sog. Hypophysenhinterlappenhormon, das heute das physiologische und unausgesetzt am Geburtsbett verwendete Wehenmittel katexochen ist, zum Uterus gelangt, hat man das überlebende Organ der Wirkung der Zerebrospinalflüssigkeit, des Blutserums und des defibrinierten Blutes von schwangeren und besonders gebärenden Frauen ausgesetzt, aber dabei keine einheitlichen Ergebnisse erhalten. Die Zufuhr des H.H.L.H. zu dem in die Geburt eintretenden schwangeren Uterus konnte ja auf dem Wege des Rückenmarkkanals zu dem im Lumbalmark angenommenen Wehenzentrum oder via Blutbahn stattfinden.

Es wäre aber verfehlt, wenn man die erregende oder hemmende Wirkung, die man bei der Prüfung der benutzten chemischen und biochemischen Stoffe auf den exstirpierten überlebenden Uterus festgestellt hat, immer und lediglich auf diese selbst zurückführen wollte. Und doch ist das außerordentlich häufig geschehen und geschieht noch immer bis zum heutigen Tag. Früher wußte man noch nicht, daß, wenn man z. B. ein Mutterkorninfus oder -extrakt auf den überlebenden Uterus einwirken ließ, außer den Mutterkornalkaloiden noch Fettsäuren, Aminosäuren usw., sowie ganz besonders der Zusatz von Karbol, Alkohol, Thymol und ähnlichen desinfizierenden Stoffen zum Handelspräparat sowohl die automatischen Bewegungen als auch den Tonus der Uterusmuskulatur sehr stark beeinflussen. Aus diesen Gründen haben die Ergebnisse der außerordentlich mühsamen Untersuchungen, die E. Kehrer (1908) einst im Heidelberger pharmakologischen Institut über die Wertigkeit der Sekalepräparate des Handels in der Absicht angestellt hat, eine Testmethode für sie zu finden und danach die Präparate zu standartisieren, eine schwere Einbuße erlitten, wie er später selbst feststellen mußte. Aber noch vor kurzem hat man die Uteruswirkung eines von der Industrie gelieferten Insulinpräparates untersucht, ohne zu berücksichtigen, daß es zum Zweck der Konservierung auch Spuren von Karbol und dgl. enthält. Und Arnold Holste (1923) hat das Extr. Viburni fluid. am überüberlebenden Uterus geprüft und eine Tonushemmung festgestellt, von der es mehr wie fraglich erscheint, ob sie tatsächlich auf Konto des wirksamen Prinzips der Viburnumrinde zu setzen ist. Aus alledem folgt, daß es nur dann Sinn und Zweck hat, chemische Stoffe am überlebenden

Uterus zu prüfen, wenn sie in vollkommen reinem und möglichst frischem Zustand vorliegen, und daß die Benutzung aller anderen zu folgenschweren Trugschlüssen führen kann. Daher muß man auch den veröffentlichten Resultaten über den Einfluß von Organextrakten der Plazenta, Milz, Schilddrüse, Ovarien usw. sowie von Körperflüssigkeiten, wie Blutserum, Zerebrospinalliquor, Gesamtgalle und deren Komponenten auf den überlebenden Uterus mit Zurückhaltung begegnen und ihre Beweiskraft zum mindesten davon abhängig machen, daß die gewonnenen Ergebnisse mit solchen übereinstimmen, die am Uterus des lebenden Tieres nach intravenöser oder intramuskulärer Einspritzung der Stoffe gefunden worden sind. Nur wenn aus den Organen rein isolierte Stoffe, wie z. B. glykocholsaures oder taurocholsaures Natrium oder Taurin aus der Galle (E. Kehrer 1907, Dellepiane 1924) usw. zu den Versuchen am überlebenden Uterus benutzt werden, können sie Beachtung und Bedeutung gewinnen.

Zu alledem kommt, daß nach E. Kehrer, Holste und Embden auch Stoffwechselprodukte, wie sie bei der Arbeit in jedem Muskel entstehen, vornehmlich CO_2, Milch- und Phosphorsäure, von geringem Einfluß auf die Bewegungen des überlebenden Uterus sein können. Freilich sind, wie Holste ausführte, diese beiden zuletzt genannten Säuren, die aus einer Vorstufe, dem Laktazidogen, hervorgehen, bisher nur im Preßsaft der quergestreiften, nicht aber auch der glatten Muskulatur nachgewiesen worden.

Wichtig ist auch zu wissen, daß die Kontraktionsfähigkeit und die Kontraktionsformen des überlebenden Uterus schon beeinflußt werden durch die Art und Weise, wie der Sauerstoff in die dem Organ dargebotene Nährflüssigkeit geleitet wird, und durch die Wasserstoff-Ionen-Konzentration derselben. Wenn der Sauerstoff zu schnell oder zu langsam oder ungleichmäßig hindurchperlt, so sind das Reize, auf die der überlebende Uterus mit Steigerung oder Hemmung der Bewegungen und mit Tonuszu- oder abnahme antwortet. Bei Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr lassen die Uterusbewegungen nach 15—20 Minuten nach, um fast regelmäßig nach einer halben Stunde ganz und meist für immer aufzuhören. Erstickung des Tieres bei Versuchen in situ, also Sauerstoffmangel und gleichzeitig Kohlensäureüberladung, bewirkt zuerst eine Erregung, der bald darauf Tonusabnahme und völliger Stillstand folgen (E. Kehrer). Im Unrecht sind also Autoren wie Kurdinowski u.a., die einen Einfluß sowohl von Sauerstoffmangel als auch von Kohlensäureüberladung auf die Automatie des Uterus negieren.

Die motorischen Funktionen des Uterus stehen auch in einer gewissen Abhängigkeit von der Tätigkeit endokriner Drüsen, besonders der Ovarien, und damit vom sexuellen Zyklus wie aus neueren Versuchen von

Blair (1922), Corner (1923) und dessen Schülern Keye (1923) und Seckinger (1923), von Clark und Knaus (1925) und Salzberg (1931) hervorgeht. Corner und seine Mitarbeiter fanden beim Schwein, bei dem sie einen 21tägigen Zyklus nachgewiesen hatten, daß die Uteruskontraktionen während der Brunst (Ovulation) ausgiebiger und schneller wurden. Diesem Befunde maßen sie, im Verein mit der Tubenperistaltik, eine Bedeutung für den Transport der Eier vom Ovarium in den Uterus bei. In der Gravidität fanden sie schon von der 2. Woche an die Ausschläge der Uteruskontraktionen herabgesetzt, bis sie schließlich kaum mehr zu erkennen waren. Die in englischer Sprache erschienene Arbeit von Clark und Knaus besagt etwa: Der vaginale Anteil des Uterus arbeitet in unabhängigem Rhythmus vom tubaren Abschnitt desselben. Zur Zeit des Dioestrus wird der Impuls zur spontanen Zusammenziehung des Muskelschlauches langsam von Zelle zu Zelle übermittelt. In der Oestrusperiode und auch in der Schwangerschaft dagegen werden alle Teile des Uterus schlagartig vom Kontraktionsreiz getroffen, was in einer einheitlich rhythmischen plötzlichen Zusammenziehung des Organs zu erkennen ist. Endlich zeigen Experimente von Loewe, daß Exstirpation der Ovarien nicht nur Rückgang des Muskelbestandes des Uterus, sondern auch seiner Muskelleistungen zur Folge hat. Nach Angabe von Loewe sollen dabei 2 spezifische Stoffe wirksam sein, nämlich ein sog. „Wachstumöl", das aus Ovarienextrakt gewonnen worden war, und das aus dem Liquor des sprungreifen Follikels gewonnene „Brunsthormon", das Follikulin.

Zu allen Versuchen am exstirpierten überlebenden Uterus bedient man sich als Nährflüssigkeit einer isotonischen Salzlösung. Es sind eine ganze Reihe solcher angegeben worden, die in folgendem kurz zusammengestellt werden mögen:

Ringerlösung:

NaCl	9,0 g
KCl	0,42 g
$CaCl_2$	0,24 g
$NaHCO_3$	0,2 g
Aq. dest. ad	1000,0

Locke-Lösung:

NaCl	9,0—10,0 g
$CaCl_2$	0,2— 2,4 g
KCl	0,2— 4,2 g
$NaHCO_3$	0,1— 0,3 g
Glukose	1,0 g
Aq. dest. ad	1000,0

Nährflüssigkeit nach Burn und Dale:

NaCl	9,0 g
KCl	0,42 g
$CaCl_2$	0,24 g
$NaCO_3$	0,5 g
$MgCl_2$	0,005 g
Dextrose	0,5 g
Aq. dest. ad	1000,0

Tyrodelösung:

NaCl	0,8 %
KCl	0,02 %
$CaCl_2$	0,02 %
$MgCl_2$	0,01 %
NaH_2PO_4	0,005 %
$NaHCO_3$	0,1 %
Glukose	0,1 %

Um Niederschläge beim Zusammenbringen des Kalziumsalzes mit dem Natriumkarbonat und -phosphat bei der Tyrodelösung zu vermeiden, bereitet man sie am besten aus folgenden beiden Stammlösungen:

Lösung I:		Lösung II:	
NaCl	20 %	$NaHCO_3$	5 %
KCl	0,5 %	NaH_2PO_4	0,25 %
$MgCl_2$	0,25 %		
$CaCl_2$	0,5 %		

Zur Herstellung von 2000,0 g Tyrodelösung verdünnt man

80 ccm der Lösung I auf 1000,0 g Aq. bidest. und
40 ccm „ „ II „ 1000,0 g Aq. bidest.

Erst nach Zusammengießen dieser beiden Lösungen gibt man die Glukose zu. Zu bemerken ist, daß sich die fertige Lösung nicht lange hält. Die Lösungen I und II sind daher getrennt aufzubewahren und erst unmittelbar vor dem Tierversuch zusammenzugießen.

Bei meinen Versuchen habe ich die vorerwähnten Nährflüssigkeiten mit Ausnahme der Locke-Lösung auf ihre Eignung geprüft. Groß waren die Unterschiede derselben in bezug auf die Beeinflussung der Motorik des Uterus nicht. Doch arbeitete der Meerschweinchenuterus in Tyrode- und in Burn-Dale-Flüssigkeit im allgemeinen etwas besser als in Ringerlösung. Bei diesen beiden Lösungen soll der pH-Gehalt ziemlich konstant auf 7,4 bleiben. Aber schon eine geringe Verschiebung der Kationen der Nährflüssigkeit ist von Einfluß auf die Uterusbewegungen. So soll z. B. ein Überschuß von $CaCl_2$ eine Tonusschwankung, ja mitunter sogar eine Umkehr der physiologischen Uterusreaktionen hervorrufen. Veröffentlichungen über den Einfluß des wechselnden Ionenmilieus der Nährflüssigkeit auf Uterusbewegungen liegen von Sugimoto (1913), Turolt (1922), Tate und Clark (1922), Merdler (1923), M. Kochmann (1929), Salzberg (1931) vor. Nach Sugimotos Untersuchungen am Meerschweinchenuterus hat eine geringe Entkalkung der umgebenden Nährflüssigkeit eine stärkere Erregbarkeit zur Folge, während totale Entkalkung die Nervenendigungen vollständig unerregbar macht. Turolt fand am überlebenden Meerschweinchenuterus, sowie am menschlichen Uterus eine Umkehr der Adrenalinwirkung durch Ionenverschiebung der Ringerlösung. Adrenalin, das normaler Ringerlösung mit einem nichtgraviden oder graviden Meerschweinchenuterus beigefügt wurde, hemmte die Bewegungen. Die Zugabe von Kalksalzen bewirkte in beiden Fällen Erregung, die von Kalisalzen hatte keinen Einfluß auf die Adrenalin-

wirkung. Gerade umgekehrt verlief die Reaktionsweise des menschlichen Uterus. Tate und Clark variierten am Uterusstreifen verschiedener Tierarten die Salzlösung einmal unter Fortlassung eines der beiden Kationens (K oder Ca), dann wieder unter Vermehrung seiner Konzentration über die Norm. Sie fanden, daß K-Konzentration bei Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen und Katze Zusammenziehungen hervorruft, während Ca bei Ratte und Meerschweinchen zu Kontraktionen, bei Kaninchen und Katze zu Erschlaffung führt. Merdler hat in der Dresdner Frauenklinik unter E. Kehrer Versuche über die Beeinflussung der Tätigkeit des überlebenden Uterus durch Ionenverschiebung in der Umspülungsflüssigkeit angestellt und gefunden, daß die Bewegungen des Orgaus durch Kalziumionen gefördert, durch Kaliumionen gehemmt werden, und daß am erschöpften Uterus eine Azidose, am ausgeruhten eine alkalische Reaktion besteht. Kochmann prüfte die Wirkung der in kleinen Mengen der Ringerlösung zugesetzten Natrium-, Kalium- und Kalziumionen auf die glatte Muskulatur des Meerschweinchenuterus und fand, daß im allgemeinen NaCl tonussenkend, KCl und $CaCl_2$ tonussteigernd wirkten, sowie daß K-freie K-verminderte Ringerlösung den Tonus senkten. Doch ließ sich ein gesetzmäßiger Einfluß der einzelne Kationen auf den Ablauf des Rhythmus im Sinne einer Förderung oder Hemmung im großen und ganzen nicht feststellen. Änderung eines Kations der Ringerlösung führte notwendigerweise auch zu einer Änderung des Gehalts an den beiden anderen Kationen. Es kommt nach Kochmann nicht allein auf den Gehalt an Kalium- und Kalziumionen und ihre Gesamtmenge an, sondern es spielt auch das Natriumion eine sehr wesentliche Rolle. Auch von Salzberg wurde die Uteruswirkung von Adrenalin und Hypophysenhinterlappenextrakt bei Ionenverschiebung der Ringerlösung geprüft. Auf seine Ergebnisse kann im einzelnen hier nicht eingegangen werden.

Noch immer ein Streitpunkt ist die Frage, ob die Kontraktionen des überlebenden Uterus neurogen oder myogen bedingt sind. Eine Reihe von Untersuchern (E. Kehrer, S. Ogata, Holste) neigt mehr zur myogenen Theorie. Dahl dagegen vertritt die Meinung von einem neurogenen Ursprung. Ein sicherer Entscheid konnte bis jetzt noch immer nicht getroffen werden.

Damit kämen wir zur Innervation des Uterus. Beim menschlichen Weib ist er mit einem reich verzweigten Nervennetz versehen, in welchem von Dahl markhaltige und marklose Nervenfasern festgestellt wurden. Multipolare Ganglienzellen, wie sie Hoogkamer in der Submukosa gefunden zu haben glaubte, konnten Dahl und S. Ogata bei eingehenden Untersuchungen nicht nachweisen. Muskulatur und Schleimhaut der Gebärmutter sind also frei von Ganglienzellen. Ver-

einzelt will sie nur Dembo an den Abgangsstellen der Eileiter und runden Mutterbänder gefunden haben. Dagegen besitzt der Uterus ein ausgedehntes Nervennetz ohne Ganglienzellen. Große Komplexe von Ganglienzellen werden erst in der Umgebung der Cervix uteri angetroffen, es sind die im parametranen Bindegewebe rechts und links oberhalb vom hinteren Scheidengewölbe gelegenen Frankenhäuserschen Parazervikalganglien. Jedes derselben entspricht der Vereinigung aller sympathischen, vor und neben der Lendenwirbelsäule herabziehenden Nerven: des N. hypogastricus, N. spermaticus s. ovaricus und der Grenzstrangganglienfasern, sowie des parasympathischen, aus den Sakralwurzeln kommenden N. pelvicus, der mit dem von dem Gießener Physiologen Eckhardt entdeckten N. erigens männlicher Tiere identisch ist. In bezug auf den menschlichen Uterus schreibt Dahl: „Der Plexus hypogastricus und ovaricus sind in der Hauptsache motorischer Natur und verursachen über den Frankenhäuserschen Plexus eine Anregung zur Kontraktion; sie enthalten sicherlich auch sensible Fasern, daneben haben sie zweifellos vasokonstriktorischen Einfluß. Der Nervus erigens und pelvicus enthält motorisch hemmende und vasodilatorische Fasern. Im Plexus utero-vaginalis sind beide Eigenschaften vereint.“ Heute weiß man, daß der Uterus mit seinen motorischen Funktionen von den sympathischen Nervenfasern abhängt, und daß hemmende und erregende Impulse durch zerebrospinale Fasern übermittelt werden, die letzten Endes von der Großhirnrinde kommen.

Aber die lebendige Verbindung des Uterus mit seinen sympathischen und zerebrospinalen Fasern bildet für seine Kontraktionen keine unbedingte Voraussetzung, wie sich schon aus allen bisherigen Betrachtungen ergibt. Dem Uterus ist, gleichwie allen glattmuskeligen Hohlorganen, eine weitgehende Automatie eigen. Das geht nicht nur aus den Untersuchungen an allen diesen exstirpierten und überlebend gehaltenen Organen, sondern, was den Uterus anbelangt, vor allem auch aus den bekannten physiologischen Experimenten von Goltz hervor. Es ist bekannt, daß er an der trächtigen Hündin das Lendenmark durchschnitten hatte und trotzdem die Geburt der Jungen beobachten konnte. Mit diesem grundlegenden Versuch stehen auch die klinischen Beobachtungen in Einklang, welche zeigen, daß selbst bei vollständiger Lähmung der unteren Körperhälfte infolge von Erkrankungen oder Verletzungen des Rückenmarks Spontangeburten stattfinden können. Bei solchen spinalen Erkrankungen ist von mehreren Beobachtern sogar ein ziemlich rascher Geburtsverlauf beschrieben worden, so daß der Eindruck entstand, als ob eine unter normalen Verhältnissen vorhandene Regulationsvorrichtung ausgeschaltet worden sei (Schmidt, Zimmermann). Nach experimenteller Durchschneidung der zum Uterus führenden Nerven konnte S. Ogata

eine Verstärkung der Automatie und eine Steigerung der Reaktion des Uterus nachweisen. Endlich sei hier erwähnt, daß Kurdinowski und E. Kehrer partielle Austreibung der Früchte beim isolierten überlebenden hochschwangeren Uterus von Kaninchen und Meerschweinchen beobachtet haben, wenn sich der Zervikalkanal zuvor schon erweitert hatte, oder wenn sehr starke Wehenmittel der Ringerlösung zugegeben worden waren.

Nach Versuchen von E. Kehrer kann der Uterus auch durch Reizung verschiedener Nerven beeinflußt werden: So bedingt Vagusreizung zuerst eine rasch verschwindende Erregung, der eine kurzdauernde Hemmung folgt. Wird der Splanchnikus mit Durchschneidung oder Zerreißung gereizt, so tritt eine langdauernde Verstärkung der Uterusbewegungen auf. Von größtem Interesse sind auch die Versuche von E. Kehrer über das Verhalten des Uterus bei dem jeweiligen Füllungszustand des Intestinalkanals und der Harnblase. Es ergab sich, daß während starker Füllung des Magens und des Darmes der Uterus in einer vorübergehenden Ruheperiode verharrt, und daß Reize mechanischer oder chemischer Art, die von der Mukosa oder Serosa des Darmes zur Einwirkung gebracht wurden, starke Uterusbewegungen auslösten. Die Reflexversuche zeigten auch, daß motorische Funktionen des Uterus sowohl direkt vom Sympathikus als auch reflektorisch von peripheren sensiblen Nerven, und zwar von der Nasenschleimhaut, der Brustwarze, dem Ischiadikus, Medianus usw. ausgelöst werden können. Der Reflexbogen mußte z. T. durch das Rückenmark gehen, z. T. unter Umgehung des Rückenmarks über prävertebrale sympathische Ganglien verlaufen.

Zum Schluß des physiologisch-pharmakologischen Teils der Arbeit sei noch erwähnt, daß auch mittels des Röntgenverfahrens Experimente an der Gebärmutter von Tier und Mensch angestellt wurden. Auf diese Weise haben Schübel und Teschendorf (1921) die Wirkung von Sekale- und Hypophysenpräparaten auf den Katzen- und Kaninchenuterus geprüft. Sie haben als Kontrastmittel Jodipinöl oder Lipjodol von der Scheide aus in die Uterushörner eingespritzt und danach die Kontraktionen vor dem Röntgenschirm verfolgt und in ihren einzelnen Phasen durch Serienaufnahmen photographisch festgehalten. Ganz ähnliche Untersuchungen hat man auch am nichtschwangeren menschlichen Uterus vorgenommen. Günter Schultze (1929, Klinik Stoekel-Berlin) will bei der Hysterographie mit Jodipininjektionen gefunden haben, daß das Organ im allgemeinen träge arbeitet, daß aber die Erregbarkeit des Uterus bei Infantilismus, Dysmenorrhöe und entzündlichen Genitalveränderungen auffallend stark ist; während der Menstruation zeigte sich eine Herabsetzung des Tonus und der Kontraktionsbereitschaft; im Klimakterium konnten geordnete Bewegungen nicht nachgewiesen werden.

B. Klinischer und toxikologischer Teil.

In der Pathologie der Geburt ist ein Krankheitsbild bekannt, das man als Tympania uteri bezeichnet. Es kommt dabei bald vor, bald nach dem Blasensprung zu einer Auftreibung und Spannung des Fruchthalters mit entsprechenden Schmerzen, zu einer Pulsbeschleunigung und Temperaturerhöhung. Vor allem werden die Wehen, selbst wenn sie vorher mehr oder weniger regelmäßig vorhanden waren, allmählich schwächer, unwirksamer und seltener, der Uterus spricht nicht mehr auf Wehenmittel und selbst auf hochdosierte Hypophysenhinterlappenpräparate an, und nach einiger Zeit der sekundären Wehenschwäche kommt es zum Geburtsstillstand, zur Tokostase, mit allen ihren Folgen für Mutter und Kind. Diese Tympania uteri beruht nach Karl Schröder, Runge, Kermauner, E. Kehrer auf einer intraamnialen Infektion. Bakterien aszendieren von der Scheide aus in den Uterus, teils wenn zuvor schon ein Fluor vaginalis purulentus bestand, teils wenn in die Vagina in der letzten Zeit der Schwangerschaft oder während der Geburt Keime auf irgendeine Weise gelangt sind, etwa durch Kohabitation, Scheidenspülung, eine nicht aseptische Vaginaluntersuchung oder den mißlungenen oder geglückten Versuch einer operativen Entbindung. Fast immer wird in diesen Fällen anstelle des physiologischen Reinheitsgrades I oder II, also eines milchigen oder rahmigen Fluors, der R^0 III oder IV des Vaginalinhalts angetroffen. Die in das Fruchtwasser gelangten Bakterien zersetzen die Eiweißkörper desselben unter Bildung von Gasen, ähnlich wie solche bei Fäulnisprozessen entstehen. Besonders Bacterium coli, Proteus vulgaris, Streptococcus putrificus sind die Erreger der relativ gutartigen Tympania uteri. Sie bilden auch im Fruchtwasser Toxine, welche, so stellt man sich vor, durch Amnion, Chorion, Dezidua zu den inneren Muskelschichten des Uterus diffundieren, offenbar die Muskelfasern selbst oder die Nervennetze schädigen und so eine Lähmung des Hohlmuskels hervorrufen. In anderen Fällen von Tympania uteri, nämlich bei der von E. Kehrer als maligne bezeichneten Form, findet sich als Erreger des sehr schweren Krankheitsbildes der Bacillus aerogenes capsulatus Welch-Ernst Fraenkel. Diese seltene, vorwiegend bei Verletzungen des Uterus und viel häufiger bei kriminellen Fehlgeburten als nach operativen Entbindungen am Schwangerschaftsende beobachtete Gasbrandinfektion schreitet von der Amnionhöhle und dem Endometrium auf das Myometrium, Parametrium, Peritoneum und die Blutbahn fort. Sie erzeugt also der Reihe nach neben der Tympania uteri oder mitunter auch ohne diese die Gasbrand-Endometritis, -Myometritis, -Parametritis, -Peritonitis und -Sepsis.

Es ist mir die Aufgabe gestellt worden, die Frage auf tierexperimentellem Wege zu untersuchen, wodurch die

hemmende Wirkung einer intraamnialen Infektion auf die Uterusmuskulatur zustandekommt und ob sich Anhaltspunkte finden oder Beweise erbringen lassen, daß es die Bakterientoxine sind, welche die motorischen Funktionen des Uterus hemmen. Versuche darüber, wie überhaupt über die Beeinflussung der Uterusbewegungen durch die verschiedensten Toxine, liegen bisher noch nicht vor. Der einzige, der bisher darüber gearbeitet hat, ist E. Kehrer, der 1907 auf Grund seiner tierexperimentellen Beobachtungen mitteilte, daß Gifte von Schlangen, und zwar von Crotalus und Cobra, schon in kleinsten Dosen so gewaltige Erregungsmittel für den Uterus darstellen, daß sie nicht zurückstehen hinter den stärksten, die bekannt sind, und zu denen bekanntlich das sog. Hypophysenhinterlappenhormon und das Adrenalin gehören. Dagegen liegen Untersuchungen von Dittler und Läwen (1913) über die Beeinflussung der glatten Muskulatur des Darms durch Bakterientoxine vor, wie ich 2 Arbeiten dieser Autoren entnehme, die mir erst lange nach Abschluß meiner experimentellen Untersuchungen zu Gesicht gekommen sind, nachdem Herr Prof. Dittler die Güte hatte, darauf aufmerksam zu machen. Dittler und Läwen fanden, daß Staphylokokken- und Streptokokkentoxine den nach der Magnusschen Methode überlebend gehaltenen Dünndarm stark und schnell erregten, während Kolitoxine ihn hemmten.

Unter Toxinen der Bakterien versteht man spezifische Giftstoffe, die von ihnen im Laufe ihres Wachstums gebildet werden. Die Toxine stellen labile, hochmolekulare Verbindungen dar, die erst nach einer gewissen Inkubationszeit wirken und im reaktionsfähigen Körper die Bildung von Antitoxinen veranlassen. Die Frage über die Entstehungsweise der Toxine, ob sie in vollkommen fertigem Zustand von der Bakterienzelle während des Wachstums ausgeschieden werden, oder ob sie erst nach Absterben der Zelle aus dieser frei werden, oder ob sie ihre schließliche Konstruktion erst außerhalb der Zelle im umgebenden Substrat erhalten, ist trotz eingehender experimenteller Arbeiten noch nicht endgültig geklärt.

Seit langem unterscheidet man 2 verschiedene Toxintypen: Ektotoxine und Endotoxine. Die ersteren werden während des Kulturwachstums von der Zelle ausgeschieden und finden sich daher in großen Mengen im Substrat vor. Die Endotoxine dagegen sind innig an das Zellprotoplasma gebunden und lassen sich fast nicht oder nur in geringem Grade im Kulturfiltrat nachweisen. Doch hat sich später gezeigt, daß die Grenze zwischen diesen beiden Toxintypen fließende sind. Nach den neuesten Untersuchungen von L. E. Walbum wird aus der Bakterienzelle nicht das fertige Toxin, sondern ein ungiftiges Protoxin ausgeschieden und das fertige Toxin erst durch eine Reaktion zwischen Protoxin und Albumose vermutlich durch einen enzymatischen Vorgang ge-

bildet. Da man aber bisher noch nicht die richtige chemische Konstruktion der Albumosen kennt, fehlen somit auch die Kenntnisse über die Gruppierung der Atome im Toxinmolekül. Nach Ehrlichs klassischen Studien ist es in hohem Maße wahrscheinlich, daß das Toxinmolekül aus 2 Gruppen zusammengesetzt ist, und zwar aus einer toxophoren Gruppe, die der Träger der toxischen Eigenschaften ist, und aus einer haptophoren Gruppe, die das Antitoxin bildet. Während die letztere Gruppe verhältnismäßig stabil ist und lange aufbewahrt werden kann, besitzt die erstere eine außerordentlich hohe Labilität. Der Grund unserer geringen Kenntnisse über die Natur der bakterischen Toxine ist vielleicht darin zu suchen, daß die Untersuchungsmethoden, über die die Chemie auf ihrer jetzigen Entwicklungsstufe verfügt, bei dem Studium dieser Stoffe fast völlig versagen.

Es war mir von vorneherein klar, daß die Toxine der für unsere Fragestellung bedeutsamen Bakterien nicht leicht darstellbar und wirksam erhaltbar sein würden. Denn viele physikalische und chemische Faktoren vermögen die Bakterientoxine ungünstig zu beeinflussen, ja sogar völlig zu vernichten, wie Temperatur, Oxydationen, Wasserstoffionenkonzentration, Säuren und Basen, proteolytische Enzyme (Trypsin oder Erepsin), Licht, Elektrizität, Röntgen- und Radiumstrahlen und a. m. Die Schwierigkeiten ergeben sich z. B. auch daraus, daß es dem Leiter der v. Behring-Werke Marburg, Herrn Prof. Dr. Schmidt-Schleicher bisher erst einmal gelungen ist, vollkommen reines Streptokokkentoxin etwa 12 Stunden lang wirksam zu erhalten. Vor allem ist es die Thermolabilität, die eine der charakteristischsten Eigenschaften der Toxine darstellt; nach Erwärmung auf Temperaturen, die innerhalb des Siedepunktes des Wassers liegen (meist um etwas 60°), verlieren die Bakterientoxine ihre giftigen Eigenschaften. Auch in der Peptonbouillon, dem für die Toxindarstellung am häufigsten verwendeten Nährboden, befinden sich Stoffe, wie Fleischextraktivstoffe, Peptone, NaCl, welche die Toxinbildung beeinflussen. Vor allem aber mußte von diesen Stoffen eine Veränderung der automatischen Pendelbewegungen und des Tonus des Uterusmuskels erwartet werden. Hat doch E. Kehrer schon 1907 gezeigt, daß Peptone sehr starke Erregungsmittel sowohl des überlebenden wie des lebenden Uterus darstellen.

So wandten wir uns einem möglichst einfachen und den natürlichen Verhältnissen der intrapartalen intraamnialen Infektion am meisten entsprechenden Verfahren zu und benutzten für die Bakterienkulturen an Stelle von Agar, Bouillon oder dgl. unmittelbar menschliches Fruchtwasser als Nährsubstrat. Die bakteriologischen Kulturkontrollen wurden im Hygienischen Institut der Universität Marburg (Herr Prof. Dr. Pfannenstiel) ausgeführt.

Das Fruchtwasser, im wesentlichen ein Sekret des Amnionepithels, zeigt innerhalb des Eisackes oder diesem unter streng aseptischen Kautelen entnommen, völlige Keimfreiheit. Es wurde im Geburtssaal in der Regel nach dem Blasensprung, einmal auch durch Blasensprengung bei Polyhydramnie in einem sterilen Gefäß aufgefangen und nur dann zunächst zu den bakteriologischen Versuchen benutzt, wenn es von Blut- oder Mekoniumbeimengungen ganz frei war. Eine Menge von 60—80 ccm genügte zur Verwendung als Nährboden.

Der Gewinnung mußte der Sterilisationsprozeß im Seitzschen Entkeimungsfilter folgen. Denn das an sich sterile Fruchtwasser konnte während der Entnahme durch Bakterien aus der Zervix oder der Vagina verunreinigt worden sein. Eine 2tägige Sterilisationsprobe auf Blutagar und Traubenzuckerbouillon im Brutschrank schloß sich an. Erst nachdem das Fruchtwasser sich als völlig keimfrei erwiesen hatte, fand die Beimpfung mit den zu den Versuchen verwendeten Bakterien statt.

Die Fruchtwasserkulturen wurden angelegt mit hämolytischen Kolibazillen, Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken und Meningokokken. Von jeder einzelnen Kultur wurde an jedem Tag eine Wachstumsprobe auf Blutagar oder Traubenzuckerbouillon angefertigt und im hängenden Tropfen sowie im gefärbten Grampräparat untersucht. Verunreinigte Kulturen sind grundsätzlich ausgeschieden worden. Konnten keine Bakterien mehr im Fruchtwasser bakteriologisch nachgewiesen werden, so wurde das Fruchtwasser zu den Uterusversuchen verwendet. Gingen noch Bakterienkulturen auf den Nährböden auf, so wurden die Kulturen durch den Seitzschen Entkeimungsfilter mittels der Wasserstrahlpumpe durchgesaugt und das dadurch keimfrei gemachte Filtrat, in welchem das betreffende Toxin annehmbar in Lösung war, zum Tierversuch verwendet. Im Laufe der Kontrollen ergab sich, daß das Fruchtwasser für Kolibazillen, Staphylokokken und Streptokokken ein sehr gut brauchbarer, für Pneumo- und Meningokokken dagegen weniger guter Nährboden ist. Kolibazillen und Staphylokokken ließen sich während der ganzen Kontrolle nachweisen; Pneumokokken und Meningokokken waren schon nach 2 Tagen abgestorben.

Ein bemerkenswertes Verhalten zeigten die Streptokokken im Fruchtwasser. Die ersten Fruchtwasserportionen wurden in kaltem Zustand im Seitz-Entkeimungsfilter filtriert. Die sterile Filtration mit Saugflasche und Wasserstrahlpumpe dauerte bei etwa 100 ccm Fruchtwasser 1—$1^1/_2$ Tage, welche lange Dauer auf der reichlichen Beimengung von Schleim und Vermix caseosa beruht. Um diese Zeit abzukürzen, versuchte ich durch Erwärmen des Fruchtwassers auf etwa 39—44° C den Filtrationsprozeß zu beschleunigen. Es konnte nun festgestellt werden, daß nach der Beimpfung des bald nach der Entnahme kaltfiltrierten Frucht-

wassers mit hämolytischen Streptokokken trotz der Brutschranktemperatur von 38° C, der nun das Fruchtwasser ausgesetzt wurde, die Lebensdauer der Streptokokken sehr kurz war. Dagegen ließen sich Streptokokken, die in das bei der Filtration auf die eben angegebene Temperatur erwärmte Fruchtwasser verimpft waren, meist länger oder mindestens ebenso lange am Leben halten als in gewöhnlicher Nährbouillon und Traubenzuckeraszitesbouillon. Diese Tatsachen ergeben sich aus den beiden folgenden Tabellen.

Tabelle I.

Streptokokkenwachstum im kaltfiltrierten Fruchtwasser.

Nr. des Fruchtwassers	Nr. des Streptokokkenstammes des hygien. Instituts	Lebensdauer in Tagen	Dauer der Bakterienkontrolle in Tagen
1/IIa	Sammlungsstamm	6	6
1/IIb	„	7	8
2/I	3661 (Ohreiter)	3	5
4/I	3564 (Ohreiter)	6	8
4/II	3564	6	8

Die Tabelle zeigt, daß die durchschnittliche Lebensdauer der Streptokokken im Fruchtwasser, das in kaltem Zustand filtriert wurde, $5^1/_2$ Tage beträgt.

Tabelle II.

Streptokokkenwachstum im warmfiltrierten Fruchtwasser.

Nr. des Fruchtwassers	Nr. des Streptokokkenstammes des hygien. Instituts	Lebensdauer in Tagen	Dauer der Bakterienkontrolle in Tagen
5/III	3661 (Ohreiter)	10	11
5/IV	3561 (Rachenabstrich)	5	6
6/III	3661	7	9
6/IV	3661	9	9
10/III	Sammlungsstamm	12	14
10/IV	„	12	14
11/I	„	14	16
11/II	3564 (Ohreiter)	11	13
11/III	3564	11	13
11/IV	3561	14	16
11/V	3561	14	16

Aus der Tabelle II ist zu ersehen, daß die durchschnittliche Lebensdauer der Streptokokken im warmfiltrierten Fruchtwasser 11 Tage lang

anhält, also doppelt so lange wie beim kaltfiltrierten Fruchtwasser. Daraus muß wohl geschlossen werden, daß durch die Erwärmung des Fruchtwassers beim Filtrationsprozeß über 40° C irgendein bakterizid wirkender Stoff, der sowohl im normalen als auch im kaltfiltrierten Fruchtwasser vorhanden ist, vernichtet und so den Streptokokken eine längere Wachstumszeit ermöglicht wird. Daß das Fruchtwasser eine natürliche Bakterizidie besitzt, hat auch Walthard hervorgehoben [1]).

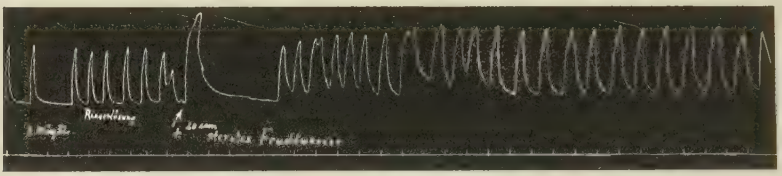
Was nun die Anordnung der Tierversuche anbelangt, so wurden die Meerschweinchen mit einigen kräftigen Nackenschlägen schnell getötet und die Bauchhöhle sofort durch einen großen medianen Bauchdeckenschnitt eröffnet. Dem Zurückdrängen der Darmschlingen folgte die Freilegung der beiden Uterushörner. Um sie vor mechanischer Berührung zu bewahren, wurde zunächst das eine Uterushorn am zugehörigen Eierstock mit der Pinzette gefaßt, vom Lig. latum und der Zervix möglichst schnell und vorsichtig mit scharfer kleiner Schere abgetrennt und in die bereitstehende körperwarme, von Sauerstoff fein durchperlte Ringerlösung eingelegt. In gleicher Weise wurde mit dem anderen Uterushorn verfahren. Eines der beiden Uterushörner wurde dann sofort in ein zweites, mit der gleichen Nährlösung gefülltes Glasgefäß verbracht und mit dem Lig. ovarii auf einen rechtwinklig gebogenen, an einem Stativ befestigten dünnen Glasstab aufgebunden. In der Regel mußte sich der Uterus nach der Verbringung in das neue Milieu von dem kurzen Temperaturwechsel und von der nicht immer ganz vermeidbaren mechanischen Berührung, welche die Entnahme aus der Bauchhöhle mit sich brachten, erholen, wozu im Mittel $^1/_2$ Stunde nötig war. Erst danach wurde er mit der Schreibhebelvorrichtung verbunden. Nach Abklingen dieses neuen, wenn auch noch so geringen Reizes begann der Uterus zunächst mit langsam einsetzenden, allmählich sich steigernden, immer mehr wellen- oder pendelförmig werdenden Zusammenziehungen. Bisweilen wurde diese erst nach 1—$1^1/_2$ Stunden erreicht. Alsdann wurden zunächst etwa 10 ccm der Ringerflüssigkeit vorsichtig und langsam mit der Pipette abgesaugt und in gleicher Weise wieder 10 ccm des Fruchtwassers zugesetzt, das, wie oben beschrieben wurde, mit Bakterien beimpft, sterilisiert und kurz vor dem Tierversuch auf Körpertemperatur erwärmt worden war. Das Gefäß mit der Nährlösung faßte 33 ccm, so daß also das Verhältnis 23 : 10 war. Einige Male wurde nach Ablauf einer gewissen Zeit die Konzentration etwas erhöht, aber höchstens bis zum Verhältnis 5 : 28. Die Versuche mit den einzelnen Bakterienkulturfiltraten wurden in der Regel am 5., 10. oder 15. Tag nach der Beimpfung des Fruchtwassers angestellt. Das Kulturfiltrat, das nach 5 Tagen Verwendung fand, zeigte fast dieselbe

[1]) Stoeckels Lehrbuch der Geburtshilfe, 3. Aufl., 1930, S. 88.

Wirkung wie dasjenige, in welchem 10 Tage oder noch länger Bakterien gewachsen waren. Ein prinzipieller Unterschied in der Wirkungsweise der Filtrate konnte dabei nicht festgestellt werden. Zweimal wurde ein Kolifiltrat benutzt, das ich, um die Endotoxine frei zu machen, auf 62° erhitzt und 10 Minuten lang auf dieser Temperatur belassen hatte. Dabei ergab sich, daß der Uterus nach Zugabe von etwa 10—13 ccm eines solchen Fruchtwassers kaum irgendwie reagierte, woraus geschlossen werden mußte, daß der Erhitzungsprozeß die toxische Wirkung des Filtrates aufgehoben hatte.

Wir gehen nun zur Betrachtung einiger Kurven über, die ich aus der Gesamtzahl von 43 Versuchen gewonnen habe, möchte aber vorausschicken, daß eine genaue Dosierung der Toxine bei dem heutigen Stand der Wissenschaft nicht möglich ist. Abb. 1 zeigt zunächst die ziemlich

Abb. 1.



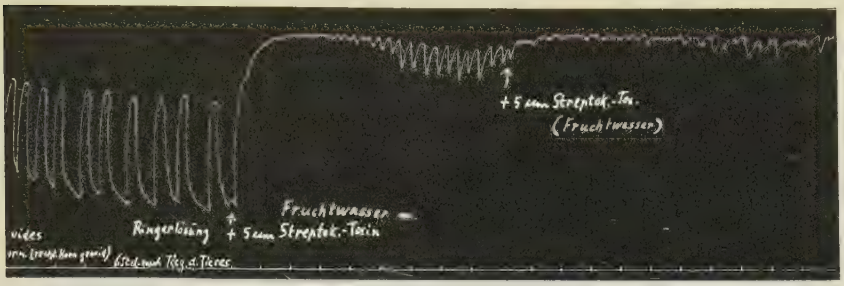
Versuch mit 20 ccm sterilen Fruchtwassers.

gleichmäßigen pendelförmigen, etwas trägen automatischen Bewegungen eines virginellen Meerschweinchenuterus. Er erfährt bei Zugabe von 20 ccm steril filtrierten Fruchtwassers zur Ringerlösuug eine geringe, bald vorübergehende Hemmung, an welche sich leicht verstärkte Zusammenziehungen unter geringer Tonussteigerung anschließen. Sowohl die anfängliche Hemmung als auch die anschließende Erregung sind aber ganz leichter Art und sicherlich auf die biochemischen Stoffe zurückzuführen, welche im normalen Fruchtwasser vorhanden sind (Na, K, Cl, Sulfate, Phosphate, Eiweißstoffe, Harnstoff, Harnsäure, Kreatin, Kreatinin, Milchsäure, Zucker usw.).

Abb. 2 läßt die Beeinflussung des überlebenden virginellen Meerschweinchenuterus durch streptokokkentoxinhaltiges Fruchtwasser erkennen. Nach Zugabe von 5 ccm desselben stellt sich eine sehr beträchtliche Tonussteigerung mit zunächst ganz kleinen irregulären, dann regelmäßiger und stärker werdenden Pendelbewegungen ein. Die Tonuszunahme ist so stark, daß sie durch eine zweite Verabreichung von streptokokkentoxinhaltigem Fruchtwasser kaum weiter verstärkt wird. Grundsätzlich die gleiche Reaktionsweise des Uterus läßt Abb. 3 erkennen.

Nach den Versuchen mit streptokokkentoxinhaltigem Fruchtwasser wurden solche mit Fruchtwasser vorgenommen, das mit Staphylokokken-

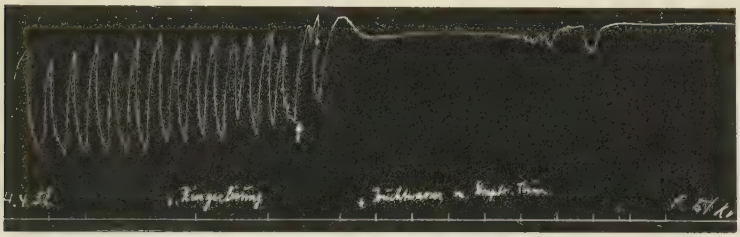
Abb. 2.



Versuch mit streptokokkentoxinhaltigem Fruchtwasser.

kulturen beimpft war. Auch auf sie reagierte der virginelle Uterus mit verstärktem Tonus und dabei ganz kleinen Pendelbewegungen; bei Er-

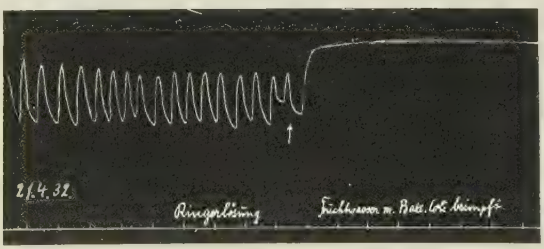
Abb. 3.



Versuch mit streptokokkentoxinhaltigem Fruchtwasser.

höhung der Konzentration trat, gleichwie bei allen anderen Versuchen, ein tetanusartiger Zustand ein.

Abb. 4.



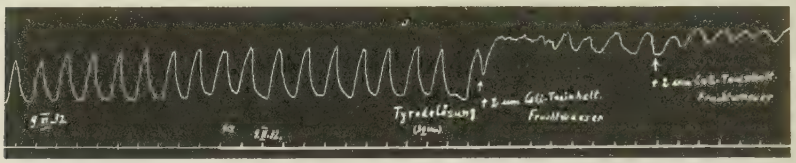
Versuch mit kolitoxinhaltigem Fruchtwasser.

Abb. 4 zeigt die Beeinflussung der regulären automatischen Pendelbewegungen des in Ringerlösung befindlichen Uterushorns eines virginellen Tieres durch 10 ccm Fruchtwasser, das mit Kolibazillen beimpft worden war. Auch hierbei geht der Uterus sofort unter beträchtlicher Tonus-

steigerung in stärkste, fast tetanische Kontraktionen über und verharrt lange Zeit in diesem Zustand. Das nämliche Resultat brachten auch alle anderen Versuche mit kolitoxinhaltiger Amnionflüssigkeit.

Abb. 5. Als Nährflüssigkeit wurde hier nicht Ringer-, sondern Tyrodelösung benutzt. Bei vollkommen regelmäßigen Uterusbewegungen zweimalige Beifügung von je 2 ccm kolitoxinhaltigen Fruchtwassers. Der

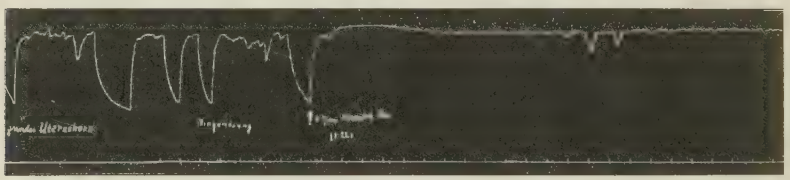
Abb. 5.



Versuch mit kolitoxinhaltigem Fruchtwasser.

Uterus erhält dadurch einen erhöhten Tonus mit erst irregulären, dann nahezu regelmäßigen Kontraktionen, die nach der ersten Dosis schwach, nach der zweiten kräftig sind. Aus dem Vergleich mit der Abb. 4 darf man vielleicht folgern, daß die Wirkung auf den Uterus von der beigegebenen Menge des toxinhaltigen Fruchtwassers abhängig ist, oder, anders gesagt, daß die Reaktion am Uterus proportional der zugefügten Toxinmenge erfolgt.

Abb. 6.



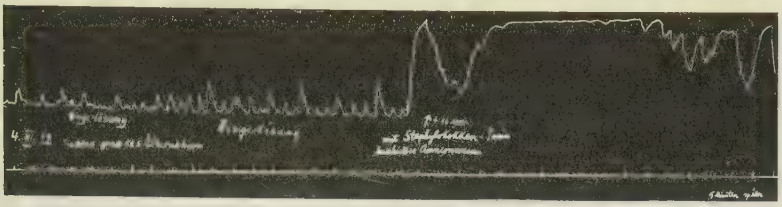
Gravider Meerschweinchenuterus. Versuch mit streptokokkentoxinhaltigem Fruchtwasser.

Alle bisher besprochenen Untersuchungen wurden an Uterushörnern nichtgravider, meist virgineller Meerschweinchen mittels des oben beschriebenen Verfahrens und mit Fruchtwasser, das Streptokokken-, Staphylokokken- oder Kolitoxine enthielt, durchgeführt. Mit Fruchtwasser, das auf dieselbe Art behandelt und mit den gleichen Bakterienstämmen beschickt war, wurden nun Versuche an den Uterushörnern trächtiger Meerschweinchen angestellt.

Abb. 6 zeigt, daß in der Reaktionsweise des graviden Uterus auf streptokokkentoxinhaltiges Fruchtwasser kein Unterschied besteht gegenüber derjenigen, die laut Kurve 2 und 3 beim nichtträchtigen Tier ge-

wonnen wurde. Das Gleiche gilt für die Versuche mit Staphylokokkentoxin, deren einer in Abb. 7 aufgezeichnet ist. Es antwortet also jedes-

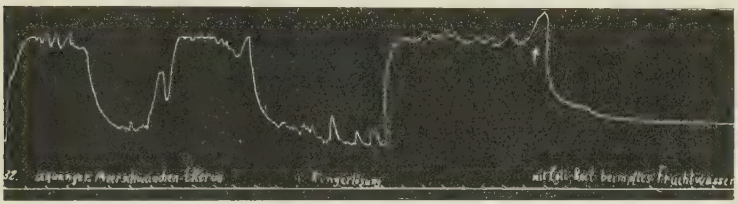
Abb. 7.



Gravider Meerschweinchenuterus. Versuch mit staphylokokkentoxinhaltigem Fruchtwasser.

mal der gravide Meerschweinchenuterus bei Zugabe von streptokokken- und staphylokokkentoxinhaltigem Fruchtwasser in die Nährflüssigkeit mit

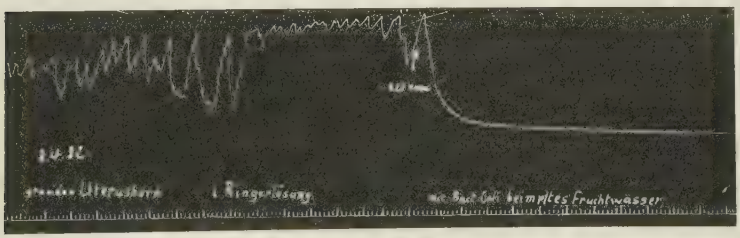
Abb. 8.



Gravider Meerschweinchenuterus. Versuch mit kolitoxinhaltigem Fruchtwasser (20 ccm).

beträchtlicher Erhöhung des Tonus und bei stärkerer Konzentration der Toxine sogar mit langanhaltender tetanischer Zusammenziehung.

Abb. 9.



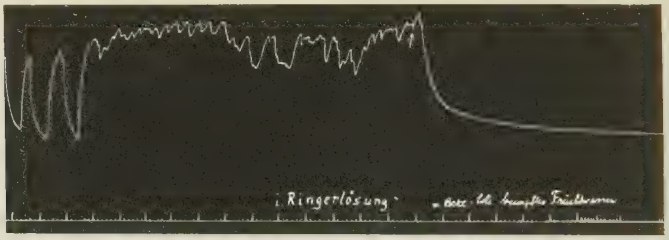
Gravider Meerschweinchenuterus. Versuch mit kolitoxinhaltigem Fruchtwasser (Zugabe der hohen Dosis von 25 ccm).

Ein ganz anderes, und zwar entgegengesetztes Verhalten zeigt der gravide Meerschweinchenuterus unter der Wirkung von kolitoxinhaltigem Fruchtwasser. Dieses führt, wie die Abb. 8, 9 und 10 erkennen lassen,

zu einer Erschlaffung und sogar Lähmung der Uterusmuskulatur. Damit ist eine vollständige Übereinstimmung zwischen dem Uterus des trächtigen Meerschweinchens und dem der kreißenden intraamnial infizierten Frau gewonnen. Und es liegt nahe anzunehmen, daß der nach Infektion des Fruchtwassers so oft beobachtete Geburtsstillstand lediglich auf die Wirkung von Kolitoxinen zu beziehen ist.

Schließlich sollte noch die Frage untersucht werden, ob nur die für den Menschen pathogenen Bakterien die oben beschriebenen Reaktionen am Meerschweinchenuterus hervorrufen oder vielleicht auch apathogene Mikroorganismen. Bei Versuchen am nichtträchtigen Meerschweinchenuterus mit Fruchtwasser, das mit Sarcina alba beschickt war, ergab sich genau derselbe Kurvenablauf wie bei Zugabe des mit den oben genannten 3 pathogenen Keimen beimpften Fruchtwassers.

Abb. 10.



Gravider Meerschweinchenuterus. Versuch mit kolitoxinhaltigem Fruchtwasser.

Bei einem Versuch ließ ich auf den virginellen Meerschweinchenuterus auch Tetanustoxin einwirken, das uns von den Marburger Behring-Werken zur Verfügung gestellt worden war. Die Reaktion nach Zugabe von 6 ccm Tetanustoxin in die Ringerlösung bestand in zuerst starker Tonuserhöhung des Uterusmuskels, der schließlich in Erschlaffung und Lähmung überging. Aber dem Versuch kann wohl keine Beweiskraft nach irgendwelcher Richtung hin zukommen, weil zur Konservierung des Tetanustoxins Karbolsäure zugesetzt ist.

Zusammenfassung.

Tierexperimentelle Versuche sollten prüfen, welche Wirkung Bakterientoxine, vor allem solche, die von klinisch-pathologischer Bedeutung sind, auf den exstirpierten, nach der Methode von E. Kehrer überlebend gehaltenen virginellen und trächtigen Uterus des Meerschweinchens ausüben. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind kurz zusammengefaßt folgende:

1. Zur Anwendung kamen Toxine von Streptococcus haemolyticus und anhaemolyticus, Staphylococcus, Kolibazil-

lus, Sarcina alba, Tetanusbazillus, die mit Ausnahme des letzteren im menschlichen Fruchtwasser kulturell gewonnen worden waren. Eine genaue Dosierung der Toxine war nicht möglich und ist bisher wohl auch allgemein den größten Schwierigkeiten begegnet.

2. Der virginelle bzw. nichtgravide, exstirpierte und überlebend gehaltene Meerschweinchenuterus reagiert auf alle eben genannten, zu den Experimenten verwendeten Bakterientoxine sowohl der menschlich pathogenen wie der apathogenen, mit einer Verstärkung seines Tonus und seiner Pendelbewegungen. Bei höherer Konzentration des Kulturfiltrates tritt ein tetanusartiger Zustand (Spasmus) ein.

3. Der gravide überlebende Meerschweinchenuterus zeigt auf Zusatz von streptokokken- und staphylokokkentoxinhaltigem Fruchtwasser genau dieselben Reaktionen wie der virginelle bzw. nichtgravide.

4. Dagegen kommen nach Zugabe von kolihaltigem Fruchtwasser zur Nährflüssigkeit die Kontraktionen des trächtigen Uterus vollkommen zum Stillstand, der Uterus wird gelähmt.

5. Damit ist eine Übereinstimmung mit dem menschlichen gebärenden Uterus bei intraamnialer Infektion festgestellt, und es liegt nahe anzunehmen, daß die sekundäre, schließlich zu Tokostase führende Wehenschwäche, wie sie bei Fällen von Infektion des Fruchtwassers mit Tympania uteri beobachtet wird, entweder auf der alleinigen Wirkung oder der wesentlichen Mitbeteiligung von Kolitoxinen beruht.

6. In welcher Weise sich die Uteruswirkung bei den zu den Versuchen verwandten Toxinen abspielt, ob diese die Muskulatur oder die Nervennetze des Myometrium beeinflussen (myogen oder neurogen?), muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Wir können nur sagen, daß allein eine periphere Wirkung in Frage kommt, da ja der exstirpierte überlebende, von allen seinen zentralen Nervenverbindungen isolierte Uterus zu den Experimenten verwendet worden ist.

Literatur.

Blair, E., Contraction rate of the uterine musculature of the rat with reference to the oestrus cycle. Anat. Record. 1922, Bd. 23, S. 9. — Blumreich, Experimente zur Frage nach den Ursachen des Geburtseintrittes. A. f. Gyn. 1904, Bd. 71, S. 135. — Clark, Knaus und Parkes, Oestrus variations of uterine actinily in the rat.

Journ. of pharm. a. exp. therapeut. 1925, Bd. 26, S. 351. Ref. Ber. über d. ges. Gyn. u. Geb. 1926, Bd. 10, S. 389 — Corner, Cyclic changes in the avaries and uterus of the sow etc. Publ. Nr. 276 of the Carnegie Institution of Washington 1921. — Dahl, in L. R. Müller: Das vegetative Nervensystem, Berlin 1920. — Ders., Die Innervation der weiblichen Genitalien. Z. f. Geb. u. Gyn. 1916, Bd. 78, S. 539. — Dellepiane, L'azione della bile e dei suoi principali componenti sulla contrazione della fibra muscolare uterina. Folia gynaecol. 1924, Bd. 19, S. 217. Ref. Ber. über d. ges. Gyn. u. Geb. 1925, Bd. 6, S. 259. — Embden, Lehrbuch der Physiologie v. Landois-Rosemann 1923, S. 501. — Flößner und Kirstein, Biochemische Untersuchungen über das menschliche Fruchtwasser. Z. f. Biol. 1926, Bd. 84, S. 510. — Flury, Untersuchungen am ausgeschnittenen menschlichen Uterus. Z. f. Geb. u. Gyn. 1924, Bd. 87, S. 291. — v. Frankl-Hochwart und Fröhlich, A., Wirkung des Hypophysins auf den Uterus. Arch. f. exp. Pharmakol. u. Pathol., Bd. 63, S. 351. — Gunn, James, The action of certain drugs on the isolated human uterus. Proc. Roy. Soc. 1914, Bd. 87, S. 551. — Holste, A., Untersuchungen am überlebenden Uterus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 96, S. 1. — Ders., Der Uterus als Testobjekt. Arch. f. Path. u. Pharm. 1924, Bd. 101, S. 36. — Kehrer, E., Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. A. f. Gyn. 1907, Bd. 81, S. 160. — Ders., Der überlebende Uterus als Testobjekt für die Wertigkeit der Mutterkornpräparate. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908, Bd. 58, S. 366. — Ders., Einfluß der Galle auf die Uterusbewegungen. A. f. Gyn. 1908, Bd. 84, S. 687. — Ders., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Mutterkornpräparate. A. f. Gyn. 1909, Bd. 84, S. 610. — Ders., Über den Stoffwechsel des Uterus in den verschiedenen Zeiten der sexuellen Tätigkeit. A. f. Gyn. 1909, Bd. 89, S. 574. — Ders., Die motorischen Funktionen des Uterus und ihre Beeinflussung durch Wehenmittel. Münch. med. Wo. 1912, S. 1831. — Kehrer, F. A., Beitr. zur vergleich. u. experiment. Geburtsheilkunde, Gießen 1868. — Keye, Periodic variations in spontaneous contractions of uterine muscle, in relation to the oestrus cycle andearly pregnancy. The John Hosp. Hopkins Bullet. 1923, Bd. 34, S. 60. — Kochmann, Über die Wirkung der Kationen der Ringerlösung auf die glatte Muskulatur des Meerschweinchenuterus. Biochem. Z. 1925, Bd. 161, S. 390 und 1926, Bd. 170, S. 230. — Kochmann und de Veer, Pharmakologie des Uterus. Klin. Wo. 1923, Nr. 32, S. 1513. — Kurdinowski, Der Geburtsakt, am isolierten Uterus beobachtet. A. f. Gyn. 1904, Bd. 73, S. 425. — Ders., Registration der Uterushörner. Zentralbl. f. Gyn. 1905, Nr. 22, S. 677. — Läwen, A. und Dittler, R., Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der Bakterientoxine auf die Gefäßwand. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 1, S. 3. — Ders., Untersuchungen über die Wirkung von Bakterientoxinen sowie von Blut, Fruchtwasser, Harn, Galle und Pankreassaft auf den isolierten Dünndarm. Ebenda 1914, Bd. 3, S. 1. — Ludwig und Lenz, Über Bauchfensteruntersuchungen. Z. f. Geb. u. Gyn. 1924, Bd. 87, S. 115. — Loewe, S., i. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 1926, Bd. 14, I, S. 507. — Merdler, Die Tätigkeit des überlebenden Uterus und ihre Bedeutung durch Ionenverschiebung in der Umspülungsflüssigkeit. Zbl. f. Gyn. 1923, Nr. 48/49, S. 1824. — Prochownik, Beiträge zur Lehre vom Fruchtwasser und seiner Entstehung. A. f. Gyn. 1877, Bd. 11, S. 304. — Röhrig, Physiologie und Pharmakologie der Gebärmutterbewegungen. Virch. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1879, Bd. 76, S. 493. — Salzberg, Über den Einfluß verschiedener Ionenmischungen auf die Reaktion d. Meerschweinchenuterus gegenüber Adrenalin und Hypophysenhinterlappenhormon. Z. f. d. ges. exp. Medizin 1931, Bd. 78, S. 749. — Schatz, Beitr. zur physiol. Geburtskunde. A. f. Gyn. 1872, Bd. 3, S. 58. —

Schmidt, Spontane Geburt bei Poliomyelitis anterior acuta. Inaug.-Diss. Jena 1915. — Schübel und Teschendorf, Zur Methodik der Uterushpharmakologie. A. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 128, S. 82. — Schultze, Günter, Die Bewegungen der nichtschwangeren Gebärmutter im Röntgenbild. Z. f. Geb. u. Gyn. 1930, Bd. 97, S. 351. — Ders., Die Bewegungen der nichtschwangeren menschlichen Gebärmutter. Zbl. f. Gyn. 1930, Nr. 50, S. 3396. — Seckinger, Spontaneous contractions of the Fallopian tube of the domestic pig with reference to the oestrus cycle. The John Hopk. Hosp. Bull. 1923, Bd. 34, S. 236. — Sugimoto, Pharmakologische Untersuchungen am überlebenden Meerschweinchenuterus. A. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 74, S. 26. — Tate und Clark, Arch. internation. de Pharmakodynamie et Thérapie 1922, Bd. 26, S. 103. — Turolt, Umkehr der Adrenalinwirkung auf den überlebenden Uterus durch Ionenverschiebung. A. f. Gyn. 1922, Bd. 115, S. 600. — Vinogradova, Die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Fruchtwassers. Ref. Berichte über d. ges. Gyn. u. Geb. 1927, Bd. 12, S. 576. — Vinogradova und de Metz, — Walbum, Handbuch der pathologischen Mikroorganismen, Bd. 2, S. 528 und 518. — Walthardt, i. Stöckels Lehrbuch der Geburtshilfe 1930, 3. Aufl., S. 84 und 88. — Wijsenbeek, Z. f. ges. exp. Medizin 1924, Bd. 41, S. 1924. — Williams, Lisle und Bargen, Über den Harnsäuregehalt der menschlichen Amnionflüssigkeit. Ref. Berichte über d. ges. Gyn. u. Geb. 1924, Bd. 5, S. 369. — Zimmermann, Über die Ursachen des überraschend schnellen Geburtsablaufes bei Rückenmarkserkrankungen. A. f. Gyn. 1914, Bd. 102, S. 563.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geh.-Med.-Rat Professor Dr. E. Kehrer für die Überlassung des Themas zu vorliegender Arbeit sowie für die außerordentlich mühevolle Mitarbeit und weitgehende Unterstützung recht herzlich zu danken.

Nicht minder aufrichtig sei Herrn Professor Dr. W. Pfannenstiel gedankt, der mir in liebenswürdiger Weise für meine bakteriologischen Kontrollversuche die Räume des hygienischen Instituts zur Verfügung stellte, Herrn Professor Schmidt-Schleicher, dem Leiter der v. Behring-Werke Marburg, der mir einige Male zu Versuchszwecken verschiedene Bakterienkulturfiltrate überlassen, und Herrn Dr. Beck, Oberassistent am hygienischen Institut, der mir in Fragen der Bakteriologie und Toxikologie manche Anregung gegeben hat.

Lebenslauf.

Geboren bin ich, Sebastian Ohwerk, am 26. Januar 1908 als Sohn des Sparkassenrechners Theodor Ohwerk und seiner Ehefrau Eva, geb. Höfling in Seligenstadt/Hessen. Nach 4jährigem Volksschulbesuch wurde ich in das Progymnasium zu Seligenstadt aufgenommen, das ich bis zur Untertertia besuchte. Hierauf trat ich in das Gymnasium zu Bensheim a. d. B. ein, an welchem ich Ostern 1927 die Reifeprüfung bestand.

Hierauf widmete ich mich dem Studium der Medizin und besuchte zunächst die Universität zu Würzburg. Nach bestandenem Physikum im Herbst 1929 studierte ich zwei klinische Semester in Wien, die 4 letzten Semester an der Universität zu Marburg/Lahn, wo ich im W./S. 1932/33 mein medizinisches Staatsexamen ablegte. Mein praktisches Jahr absolviere ich z. Zt. am St. Vincenz-Krankenhaus in Hanau/Main, das unter der Leitung von Herrn Chefarzt Dr. Roeper steht.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Würzburg: Ackermann, Diemroth, v. Frey, Harms, Lubosch, Petersen, Redenz, Schleip, Schriever, Weber, Wetzel;

in Wien: Chvostek, v. Eiselsberg, Hamburger, Lotheisen, Katz, Maresch, v. Peham, Pick, v. Ortner, Reimann, Sternberg;

in Marburg: Arndt, Baur, Brock, Eimer, Freudenberg, Gessner, Göppert, Grüter, Hildebrand, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Wiedhopf, Versé.